

LES ULCÈRES DE JAMBE

Le dogme «noir, jaune, rouge» mis à mal

F. HENRY (1, 2), P. QUATRESOOZ (3), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (4, 5), G.E. PIÉRARD (6, 7)

RÉSUMÉ : L'histoire médicale d'un ulcère de jambe est émaillée d'épisodes contribuant à sa chronicité avant d'aboutir à une cicatrisation possible. La complexité des facteurs biologiques qui interviennent est notoire. Afin de simplifier la prise en charge de ces lésions, certains prestataires de soins résument l'évolution d'un ulcère en 3 phases selon la couleur du fond de l'ulcère : le noir, le jaune et le rouge. Cette dernière étape est couramment considérée comme favorable à la cicatrisation. Nous démontrons ce concept simpliste en montrant l'hétérogénéité anatomo-fonctionnelle du fond rouge.

MOTS-CLÉS : *Ulcère de jambe - Angiogenèse - Cicatrisation - Microvaisseau - Tissu de granulation*

INTRODUCTION

Trop souvent, un ulcère de jambe se définit et se résume à trois couleurs, le noir, le jaune et le rouge. Le noir évoque un certain type de nécrose, mais tous les tissus nécrotiques ne sont pas noirs. Le jaune évoque des dépôts fibrinoïdes, mais le matériel purulent d'une infection peut prendre la même couleur. Le rouge semble indiquer un fond sain n'attendant que sa couverture épidermique. Tous ces états sont des indices de l'évolutivité d'un ulcère. D'autres critères tels que la profondeur décrivent l'ampleur des dégâts.

Dans cette simplification offerte au médecin, à l'infirmière et au patient, outrancière, le dermatologue n'est plus guère utile, et seule l'influence d'un marketing habile guide les choix des soins pour les plaies. La situation s'avère bien différente dans les milieux hospitalier et extra-hospitalier. Un ensemble large de pansements présumés actifs est offert à l'opinion individuelle de la personne dispensatrice des soins. Dans ce contexte, les opinions infondées font foison et les échecs thérapeutiques ne sont pas rares.

Une des situations où le dogme des couleurs du fond de l'ulcère ne prédit pas l'évolution de la lésion, est représentée par un «tissu de gra-

HURTING THE «BLACK, YELLOW, RED» DOGMA OF LEG ULCERS

SUMMARY : The medical history of a leg ulcer is spangled with episodes contributing to its chronicity before leading to possible healing. The complexity of the involved biological factors is undisputable. In order to simplify the management of these lesions, some doctors and nurses summarize the evolution of a leg ulcer in 3 phases according to the colour of the wound bed : black, yellow and red. The latter stage is commonly considered as a favourable condition for skin healing. We criticize such a concept by showing the anatomo-functional heterogeneity of the red wound bed.

KEYWORDS : *Leg ulcer - Angiogenesis - Wound healing - Microvasculature - Granulation tissue*

nulation» un peu particulier. L'aspect est uniformément érythémateux, parfois bourgeonnant (1) mais l'épithélialisation n'a pas lieu. L'ulcère est en état de sidération prolongée. Dans ce cas, un examen dermatopathologique peut éclairer la raison de l'échec.

CAS CLINIQUE

Un patient artéritique de 57 ans a développé un ulcère de la face antérieure de la jambe sur athérosclérose. Après chirurgie vasculaire, une greffe de kératinocytes a été tentée, mais elle s'est soldée par un échec. Plusieurs types de pansements argentiques ont été ensuite utilisés sans succès. Un examen dermatopathologique a été réalisé.

Une arborescence verticale de vaisseaux ectasiés était présente dans le lit de l'ulcère. Il n'y avait pas de foyers infectieux apparents et la réaction inflammatoire était minime (Fig. 1). Cette structure tissulaire s'avérait totalement différente du réseau vasculaire normal et de celui d'un tissu de granulation habituel. En effet, un réseau normal est formé de deux plexus vasculaires horizontaux, l'un superficiel et l'autre profond, qui sont unis par quelques jonctions à orientation verticale. Au niveau des jambes, la distinction entre les réseaux veinulaires et artériolaires est moins évidente qu'à d'autres endroits du corps, car la pression hydrostatique a tendance à artériolariser les veinules. Un tissu de granulation est formé de capillaires distribués sans orientation préférentielle (Fig. 2). Ces parois vasculaires sont minces et le stroma conjonctif périvasculaire est lâche et œdématisé.

(1) Maître de Conférence, Assistant de Recherche, (3) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, (4) Chargé de Cours Adjoint, Chef de Laboratoire, (6) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

(2) Dermatologue, (5) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

(7) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

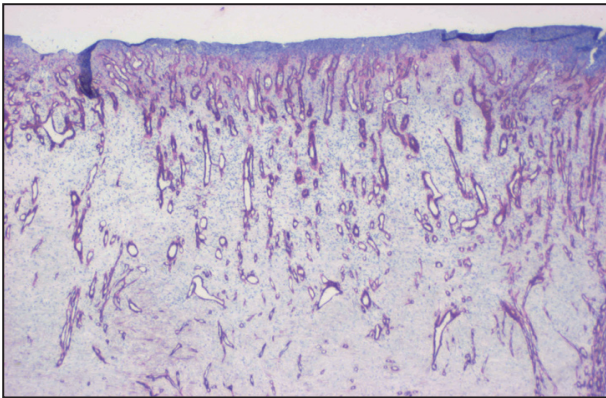


Figure 1. Lit de l'ulcère hypervascularisé (Ulex europaeus-1).

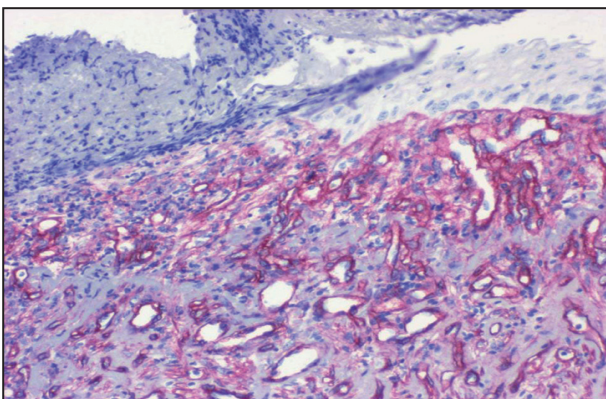


Figure 2. Aspect typique d'un tissu de granulation (Ulex europaeus-1).

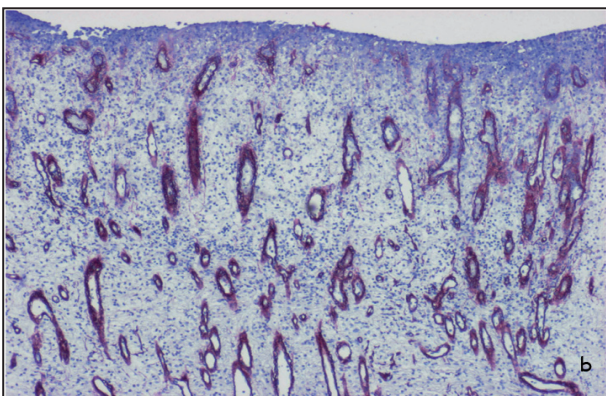
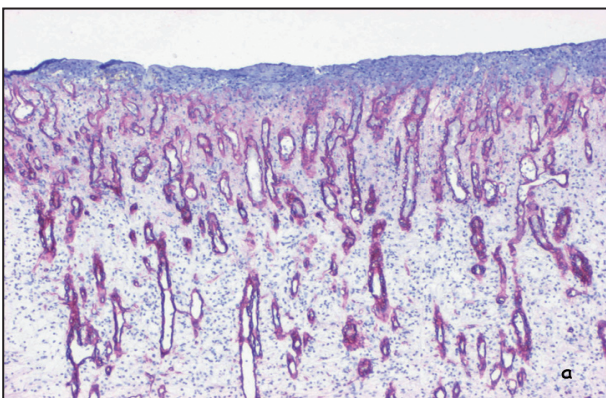


Figure 3 a, b. Réseau dense de vaisseaux parallèles, d'aspect uniforme et à paroi épaisse (α -actine).

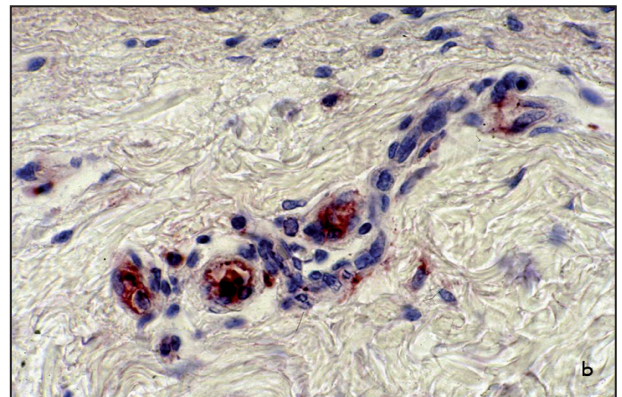
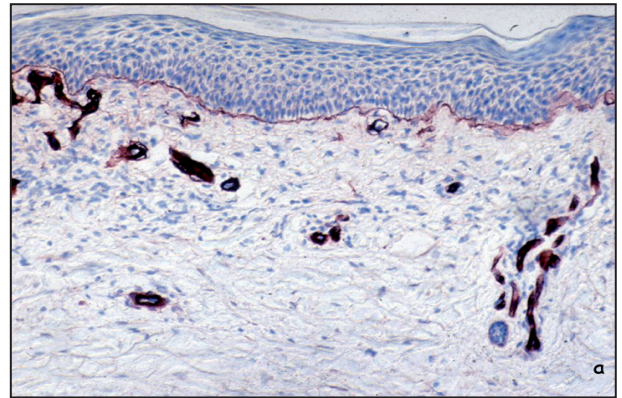


Figure 4. Aspects typiques d'occlusions vasculaires génératrices d'un ulcère
a. Hypertrophie des membranes basales vasculaires (Laminine).
b. Adhérence de leucocytes aux cellules endothéliales avec dépôts de complément (C3).

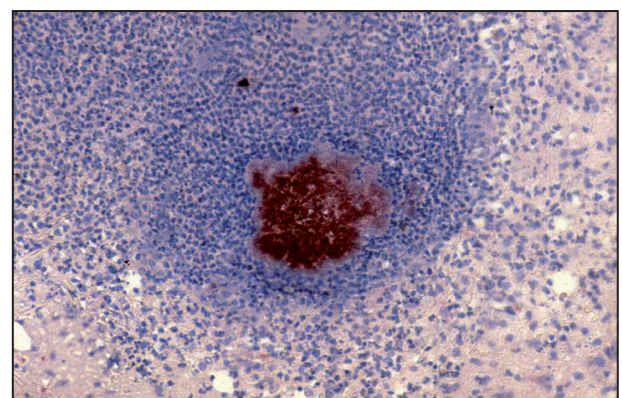


Figure 5. Aspect d'un amas de bactéries entouré d'un biofilm imperméable aux cellules inflammatoires dans un ulcère infecté.

La prolifération des cellules endothéliales peut être intense.

Dans le cas du lit hypervascularisé d'un ulcère, la structure du réseau vasculaire sanguin est totalement différente. Les vaisseaux sont tous similaires. Ils sont béants, leur paroi est épaisse et ils sont parallèles les uns aux autres orientés vers la surface de l'ulcère (Fig. 3a, b). Cette structure très particulière ne se retrouve, selon notre expérience, qu'au niveau de certains lits d'ulcères.

IMPLICATIONS PATHOBIOLOGIQUES

La nécrose touchait électivement l'épiderme et un segment très mince du derme superficiel (Fig. 3 a, b). L'ulcère ne se creusait donc pas et on ne retrouvait pas les signes typiques d'occlusion vasculaire prémonitoire de la progression d'un ulcère (Fig. 4 a, b). La plaie ne révélait aucun signe direct ou secondaire d'une infection.

La fonction vasculaire était vraisemblablement très perturbée, empêchant une réépithélialisation de la plaie. Un ulcère au fond rouge peut ainsi correspondre à un état d'hyperplasie vasculaire (2) associé à une sidération de la cicatrisation au niveau de la couverture épithéliale. L'axiome d'un ulcère au fond rouge qui serait apte à une prompt cicatrisation ne se vérifie donc pas dans cette situation.

L'aspect histologique suggérait une dérégulation de l'angiogenèse, peut-être secondaire à une production inadéquate de cytokines et de facteurs de croissance (3, 4).

APOPTOSE, AUTOPHAGIE ET NÉCROSE

En cas de souffrance cellulaire, par exemple de nature ischémique, divers processus peuvent être déclenchés isolément ou en combinaison. Les principaux sont l'apoptose, l'autophagie et la nécrose (5, 6).

L'apoptose est un mécanisme d'autodestruction cellulaire induite par l'activation d'une série de processus codés à l'intérieur des cellules (7). Le mécanisme intervient dans l'involution physiologique de certains tissus au cours de la vie. Il peut être également exacerbé dans certains processus pathologiques comme la nécrolyse épidermique toxique (8). La cellule apoptotique se désagrège et les débris sont phagocytés par les cellules voisines.

La nécrose implique toujours une pathologie. Elle touche en masse des cellules d'un tissu et elle implique une réaction inflammatoire dans le décours de son évolution (6). Il s'agit d'un mécanisme majeur impliqué dans la plupart des ulcères de jambe. L'autophagie est une voie de dégradation lysosomiale du contenu cellulaire (9, 10). Le processus débute par la formation d'un autophagosome qui séquestre le matériel cytoplasmique à éliminer. Cette vacuole fusionne avec le compartiment endocytaire des lysosomes. Cette fonction cellulaire est stimulée dans différentes situations de stress. L'autophagie peut contribuer à la mort cellulaire (10).

La contribution respective de ces trois processus n'a pas été évaluée dans les ulcères de jambe, et en particulier dans l'exemple ici rapporté.

STRUCTURE ET FONCTION DU RÉSEAU MICROVASCULAIRE CUTANÉ

Constater une hyperplasie vasculaire cutanée ne signifie pas que la perfusion et l'oxygénation de l'épiderme sont améliorées. Le débit microcirculatoire et la nature des vaisseaux (artérioles, capillaires, veinules) sont en fait parmi les facteurs les plus importants à considérer (11).

BIOCÉNOSE BACTÉRIENNE

Nul ne conteste l'effet délétère de l'infection d'ulcères de jambe. Encore faut-il distinguer une contamination superficielle, une colonisation qui s'installe et l'infection qui se manifeste à l'intérieur du lit de l'ulcère (12). Ce n'est que dans cette dernière situation que l'infiltrat inflammatoire entourant des amas bactériens cernés de leur biofilm exerce un effet destructeur au niveau des vaisseaux et du stroma qui les enchâsse (Fig. 5). La preuve de l'efficacité *in vivo* des divers pansements argentiques sur ce processus n'a pas été apportée (13-16). Il est en fait vraisemblable que l'effet se cantonne à la surface de la plaie (17) car il n'y a aucun signe d'argyrie, signe que l'argent pénètre dans la plaie.

Dans le cas présent, les divers pansements n'ont eu aucun impact apparent sur l'état de la plaie.

GREFFES KÉRATINOCYTAIRES

La greffe de kératinocytes qui, par la libération de diverses cytokines et facteurs de croissance (18), peut aider à l'épidermisation de certaines plaies, n'a pas donné un résultat espéré. Ce type d'échec a été précédemment étudié (19). Cette technique n'a donc pas pu lever le blocage du processus d'épithélialisation.

CONCLUSION

Un ulcère ne se résout pas uniquement à l'appréciation globale des couleurs et à un choix parmi quelques pansements argentiques. En cas de doute ou de réponse thérapeutique inadéquate, un examen dermatopathologique ou par biométrie fonctionnelle devrait être réalisé. Il serait navrant de recourir à une amputation sans s'être assuré de la nature exacte du processus pathologique.

Dans le cas présent, tout comme dans des botriomycomes (20), un traitement prudent par lumière pulsée ou laser vasculaire pourrait être proposé afin de détruire partiellement l'hypervascularisation installée et espérer qu'un nouveau réseau microvasculaire moins développé puisse s'installer avec une meilleure hémodynamique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stevens NM, Shultz T, Mizner RL, et al.— Treatment in an outpatient setting for a patient with an infected, surgical wound with hypergranulation tissue. *Int J Low Extrim Wounds*, 2009, **8**, 37-44.
2. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Lapière Ch M.— Proliferation and hyperplasia of vascular endothelium in human skin. *Am J Dermatopathol*, 1985, **7**, 477-488.
3. Quatresooz P, Henry F, Paquet P, et al.— Deciphering the impaired cytokine cascades in chronic leg ulcers. *Int J Mol Med*, 2003, **11**, 411-418.
4. Paquet P, Jacob E, Quatresooz P, et al.— Delayed reepithelialization and scarring deregulation following drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Burns*, 2007, **33**, 100-104.
5. Hsieh YC, Athar M, Chaudry IH.— When apoptosis meets autophagy : deciding cell fate after trauma and sepsis. *Trends Mol Med*, 2009, **15**, 129-138.
6. Lippens S, Hoste E, Vandenabeele P, et al.— Cell death in the skin. *Apoptosis*, 2009, **14**, 283-284.
7. Dereure O.— L'apoptose en dermatologie. *Ann Dermatol Venerol*, 2000, **127**, 432-441.
8. Paquet P, Piérard GE.— Toxic epidermal necrolysis : revisiting the tentative link between early apoptosis and late necrosis. *Int J Mol Med*, 2007, **19**, 3-10.
9. Levine B, Kremer G.— Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*, 2008, **132**, 27-42.
10. Scarlatti F, Granata R, Meijer AJ, et al.— Does autophagy have a licence to kill mammalian cells ? *Cell Death Differ*, 2009, **16**, 12-20.
11. Berardesca E, Lévêque JL, Masson P, et al.— EEMCO guidance for the measurement of skin microcirculation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2002, **15**, 442-456.
12. Piérard-Franchimont C, Paquet P, Arrese JE, et al.— Healing rate and bacterial necrotizing vasculitis in venous leg ulcers. *Dermatology*, 1997, **194**, 383-387.
13. Atiyeh BS, Hayek SN.— The safety and efficacy of dressings with silver – addressing clinical concerns. *Int Wound J*, 2007, **4**, 283-284.
14. Chaby G, Senet P, Vaneau M, et al.— Dressings for acute and chronic wounds : a systematic review. *Arch Dermatol*, 2007, **143**, 1297-1304.
15. Moore RA, Liedl DA, Jenkins S, et al.— Using a silver-coated polymeric substrate for the management of chronic ulcerations : the initial Mayo Clinic experience. *Adv Skin Wound Care*, 2008, **21**, 517-520.
16. Sibbald RG, Contreras-Ruiz J, Coutts P, et al.— Bacteriology, inflammation and healing : a study of nanocrystalline silver dressing in chronic venous leg ulcers. *Adv Skin Wound Care*, 2007, **20**, 549-558.
17. Quatresooz P, Paquet P, Piérard-Franchimont C, et al.— Rôle de la povidone iodée dans la cicatrisation des ulcères chroniques de jambe. *J Plaies Cicat*, 2005, **10**, 7-10.
18. Athar U, Gentile TC.— Keratinocyte growth factor. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, **9**, 779-787.
19. Paquet P, Quatresooz P, Braham C, et al.— Tapping into the influence of keratinocyte allografts and biocenosis on healing of chronic leg ulcers : split-ulcer controlled pilot study. *Dermatol Surg*, 2005, **31**, 431-435.
20. Bourguignon R, Paquet P, Piérard-Franchimont C, et al.— Treatment of pyogenic granulomas with the Nd-Yag laser. *J Dermatol Treat*, 2006, **17**, 247-249.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
 Prof G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie,
 CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
 E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be